

### Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

González-Martín A, Pothuri B, Vergote I i wsp.

*N Engl J Med.* 2019; 381: 2391–2402

Niraparyb, inhibitor PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy), znacznie wydłuża czas do progresji u chorych z nawrotem raka jajnika – niezależnie od obecności mutacji *BRCA* – po chemioterapii z użyciem pochodnych platyny. Skuteczność niraparybu u chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika z odpowiedzią na 1. linię chemioterapii z użyciem pochodnych platyny nie jest znana.

**Metody.** Do podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy chore na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię z użyciem pochodnych platyny, przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia niraparybem lub placebo podawanymi raz dziennie. Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od progresji u chorych z zaburzeniem homologicznej rekombinacji (*homologous-recombination deficiency* – HRD) oraz w całej badanej grupie. Analizę czasu całkowitego przeżycia przeprowadzono w trakcie badania podczas pierwotnej analizy czasu do progresji.

**Wyniki.** Wśród 733 chorych przydzielonych losowo do leczenia u 373 (50,9%) stwierdzono guzy z HRD. W tej grupie chorych mediana czasu wolnego od progresji była znacznie dłuższa wśród leczonych niraparybem w porównaniu z placebo (21,9 miesiąca vs. 10,4 miesiąca; współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) progresji lub zgonu: 0,43; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 0,31–0,59;  $p < 0,001$ ). W całej grupie czas wolny od progresji wyniósł odpowiednio 13,8 i 8,2 miesiąca (HR: 0,62; 95% CI: 0,50–0,76;  $p < 0,001$ ). Po 24 miesiącach udział całkowitych przeżyć w częściowej analizie wyniósł 84% wśród leczonych niraparybem i 77% w grupie placebo (HR: 0,70; 95% CI: 0,44–1,11). Najczęstszym działaniem niepożądanym 3. lub wyższego stopnia były: niedokrwistość (u 31,0% chorych), małopłytkowość (u 28,7%) i neutropenia (u 12,8%). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Niraparyb znacznie wydłużał czas wolny od progresji u chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika z odpowiedzią na chemioterapię zawierającą pochodne platyny w porównaniu z placebo, niezależnie od HRD.

### Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer

Coleman RL, Fleming GF, Brady MF i wsp.

*N Engl J Med.* 2019; 381: 2403–2415

Dane, które dotyczą zastosowania u chorych na niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika inhibitorów PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy), takich jak weliparyb, w połączeniu z chemioterapią i podtrzymująco w 1. linii leczenia są ograniczone.

**Metody.** W międzynarodowym badaniu III fazy z grupą kontrolną stosującą placebo oceniono skuteczność weliparybu dołączonego do indukcyjnej chemoterapii 1. linii zawierającej karboplatynę i paklitaksel oraz kontynuowanego w leczeniu podtrzymującym u chorych na wcześniej nieleczonego niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika w III lub IV stopniu zaawansowania. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1:1 do: chemioterapii połączonej z placebo wraz z uzupełniającym stosowaniem placebo (grupa kontrolna), chemioterapii połączonej z weliparybem wraz z uzupełniającym stosowaniem placebo lub do chemioterapii w połączeniu z weliparybem wraz z uzupełniającym leczeniem weliparybem. Cytoredukcyjną chirurgię można było przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia lub po 3 cyklach leczenia w badaniu. Stosowano 6 cykli leczenia skojarzonego i 30 dodatkowych cykli leczenia podtrzymującego. Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od progresji: wśród chorych, które otrzymywały weliparyb przez cały czas badania w porównaniu z grupą kontrolną, w grupie z mutacją *BRCA* oceniany sekwencyjnie, w grupie z zaburzeniem homologicznej rekombinacji (*homologous-recombination deficiency* – HRD; która zawierała grupę z mutacją *BRCA*) oraz w grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

**Wyniki.** Tysiąc sto czterdzieści chorych przydzielono losowo do leczenia. W grupie z mutacją *BRCA* mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 34,7 miesiąca u chorych otrzymujących weliparyb przez cały okres leczenia i 22,0 miesiące w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu: 0,44; 95% przedział ufności [CI]: 0,28–0,68;  $p < 0,001$ ), w grupie HRD odpowiednio 31,9 i 20,5 miesiąca (współczynnik ryzyka: 0,57; 95% CI: 0,43–0,76;  $p < 0,001$ ), a w grupie zgodnej z intencją leczenia odpowiednio 23,5 i 17,3 miesiąca (współczynnik ryzyka: 0,68; 95% CI: 0,56–0,83;  $p < 0,001$ ). Stosowanie weliparybu wiązało się z częstszym występowaniem niedokrwistości i małopłytkowości podczas leczenia skojarzonego oraz wystąpieniem nudności i zmęczenia przez cały okres leczenia.

**Wnioski.** We wszystkich grupach badania zastosowanie indukcyjnej chemioterapii karboplatyną z paklitakselem w połączeniu z weliparybem wraz z podtrzymującym leczeniem weliparybem wiązało się ze znacznym wydłużeniem czasu wolnego od progresji w porównaniu z indukcyjnym leczeniem wyłącznie karboplatyną z paklitakselem. Nie ma natomiast pewności co do tego, czy korzystne jest włączenie weliparybu do leczenia indukcyjnego, kiedy nie stosuje się następnie leczenia podtrzymującego tym lekiem.

### Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer

Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S i wsp.

*N Engl J Med.* 2019; 381: 2416–2428

Olaparyb wiąże się ze znaczną kliniczną korzyścią leczenia podtrzymującego u chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika z mutacją *BRCA*. Skuteczność połączenia uzupełniającego leczenia olaparybem z bewacyzumabem u chorych niezależnie od stanu *BRCA* jest nieznana.

**Metody.** Wśród chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika z odpowiedzią na leczenie 1. linii platyną z taksanem i bewacyzumabem przeprowadzono podwójnie zaślepienie międzynarodowe badanie kliniczne III fazy. Chore spełniały kryteria włączenia niezależnie od wyniku zabiegu operacyjnego lub obecności mutacji *BRCA*. Chore przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia olaparybem (300 mg 2 razy dziennie) lub placebo przez okres do 24 miesięcy; wszystkie chore otrzymywały bewacyzumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie przez okres do 15 miesięcy. Głównym punktem końcowym oceny był czas od randomizacji do progresji lub do zgonu chorej.

**Wyniki.** Spośród 806 chorych włączonych do badania 537 przydzielono do leczenia olaparybem i 269 do placebo. Po medianie czasu obserwacji – 22,9 miesiąca mediana czasu do progresji wyniosła 22,1 miesiąca wśród leczonych olaparybem z bewacyzumabem i 16,6 miesiąca wśród leczonych placebo z bewacyzumabem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu: 0,59; 95% przedział ufności [CI]: 0,49–0,72;  $p < 0,001$ ). Współczynnik ryzyka (olaparyb vs. placebo) progresji lub zgonu wyniósł 0,33 (95% CI: 0,25–0,45) wśród chorych z guzami z zaburzeniem homologicznej rekombinacji (*homologous-recombination deficiency* – HRD), w tym z guzami z mutacjami *BRCA* (mediana czasu wolnego od progresji: 37,2 miesiąca vs. 17,7 miesiąca) i 0,43 (95% CI: 0,28–0,66) u chorych z guzami z HRD bez mutacji *BRCA* (mediana czasu wolnego od progresji: 28,1 miesiąca vs. 16,6 miesiąca). Działania niepożądane były spójne z wcześniej określonymi profilami bezpieczeństwa olaparybu i bewacyzumabu.

**Wnioski.** U chorych na zaawansowanego raka jajnika, które otrzymywały standardowe leczenie 1. linii zawierającej bewacyzumab, dołączenie podtrzymującego leczenia olaparybem

znacznie wydłużyło czas wolny od progresji. Korzyść stwierdzono szczególnie wśród chorych z guzami z HRD, w tym wśród tych bez mutacji *BRCA*.

### Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer

Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D i wsp.

*N Engl J Med.* 2019; 381: 1929–1939

Zabieg cytoredukcyjny jest często stosowany u chorych na platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika, otrzewnej lub jajowodów, ale nie był oceniany w badaniach klinicznych III fazy.

**Metody.** Chore na nawrotowego raka jajnika, które otrzymały jedną wcześniejszą linię leczenia, z przerwą w leczeniu zawierającym pochodne platyny  $\geq 6$  miesięcy, z ocenianą przez badacza resekcijną chorobą (bez makroskopowej choroby resztkowej), przydzielano do drugiego zabiegu cytoredukcyjnego z uzupełniającą chemioterapią zawierającą pochodne platyny lub wyłącznie do chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Schemat uzupełniającej chemioterapii (paklitaksel-karboplatyna lub gemcytabina-karboplatyna) oraz zastosowanie bewacyzumabu pozostawało do decyzji badacza. Głównym punktem końcowym oceny był czas całkowitego przeżycia.

**Wyniki.** Spośród 485 chorych włączonych do badania, 240 przydzielono do zabiegu operacyjnego poprzedzającego chemioterapię i 245 wyłącznie do chemioterapii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 48,1 miesiąca. Udział całkowitych makroskopowych resekcji wyniósł 67% wśród kobiet przydzielonych do leczenia chirurgicznego i poddanych zabiegowi. Chemioterapię zawierającą pochodne platyny w połączeniu z bewacyzumabem wraz z uzupełniającym leczeniem bewacyzumabem zastosowano u 84% chorych – porównywalnie w obu grupach. Współczynnik ryzyka zgonu (zabieg vs. bez zabiegu) wyniósł 1,29 (95% przedział ufności [CI]: 0,97–1,72;  $p = 0,08$ ), z medianą czasu całkowitego przeżycia odpowiednio 50,6 miesiąca i 64,7 miesiąca. Uwzględnienie czasu wolnego od leczenia z udziałem pochodnych platyny oraz schematu chemioterapii nie miało wpływu na wyniki. Współczynnik ryzyka progresji lub zgonu (zabieg vs. bez zabiegu) wyniósł 0,82 (95% CI: 0,66–1,01; mediana czasu wolnego od progresji odpowiednio 18,9 miesiąca i 16,2 miesiąca). Udział zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w ciągu 30 dni po zabiegu operacyjnym, wyniósł 9%; jedna chora (0,4%) zmarła z powodu powikłań pooperacyjnych. Jakość życia oceniana przez chore znacznie się obniżyła po zabiegu operacyjnym, ale nie różniła się znacząco między grupami po rekonwalescencji.

**Wnioski.** Chirurgiczna cytoredukcja poprzedzająca chemioterapię nie wydłuża czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną chemioterapią u chorych na nawrotowego wrażliwego na pochodne platyny raka jajnika.

## Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R i wsp.

*N Engl J Med.* 2019; 381: 1632–1643

Chorzy na rozlanego raka jelita grubego z mutacją BRAFV600E mają złe rokowania – mediana czasu całkowitego przeżycia wynosi 4–6 miesięcy po niepowodzeniu zastosowanego leczenia. Zahamowanie wyłącznie drogi BRAF ma ograniczoną aktywność z powodu reaktywacji ścieżki przekazywania sygnału poprzez receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu.

**Metody.** Do otwartego badania III fazy włączono 665 chorych na rozlanego raka jelita grubego z mutacją BRAFV600E z progresją po jednej lub dwóch liniach leczenia. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do leczenia encorafenibem, binimetynibem i cetuksymabem (grupa trójlekowa); encorafenibem z cetuksymabem (grupa dwulekowa) lub do leczenia do wyboru badacza cetuksymabem z irynotekaniem lub cetuksymabem z FOLFIRI (kwas folinowy, fluorouracyl i irynotekan; grupa kontrolna). Głównym punktem końcowym oceny był czas całkowitego przeżycia i udział obiektywnych odpowiedzi w grupie potrójnego leczenia w porównaniu z grupą kontrolną. Wtórny punkt końcowym oceny był czas całkowitego przeżycia w grupie dwulekowej w porównaniu z grupą kontrolną. Przedstawiono wyniki wcześniej określonej analizy przeprowadzonej w trakcie badania.

**Wyniki.** Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 9,0 miesięcy wśród otrzymujących 3 leki i 5,4 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka zgonu: 0,52; 95% przedział ufności [CI]: 0,39–0,70;  $p < 0,001$ ). Udział potwierdzonych odpowiedzi wyniósł 26% (95% CI: 18–35) w grupie trójlekowej i 2% (95% CI: 0–7) w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie dwulekowej wyniosła 8,4 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu vs. grupa kontrolna: 0,60; 95% CI: 0,45–0,79;  $p < 0,001$ ). Udział działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia wyniósł 58% w grupie trójlekowej, 50% w grupie dwulekowej i 61% w grupie kontrolnej.

**Wnioski.** Połączenie encorafenibu, cetuksymabu i binimetynibu w porównaniu z leczeniem standardowym wiązało się za znacznym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia i wyższym udziałem odpowiedzi u chorych na rozlanego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E.

## Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R i wsp.

*N Engl J Med.* 2019; 381: 1535–1546

Niwolumab w połączeniu z ipilimumabem lub wyłącznie niwolumabem w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie ipilimumabu wydłużają czas do progresji i czas całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka. Przedstawiono wyniki 5-letniego badania.

**Metody.** Chorych na wcześniej nieleczonego zaawansowanego czerniaka przydzielono losowo do stosowania jednego ze schematów: niwolumab (w dawce 1 mg/kg) w połączeniu z ipilimumabem (3 mg/kg) 4 dawki co 3 tygodnie, z kontynuacją niwolumabu (3 mg/kg co 2 tygodnie); niwolumab (3 mg/kg co 2 tygodnie) z placebo; lub ipilimumab (3 mg/kg 4 dawki co 3 tygodnie) w połączeniu z placebo. Dwoma głównymi punktami końcowymi oceny był czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia w grupie leczonej niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i w grupie leczonej wyłącznie niwolumabem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie ipilimumabem.

**Wyniki.** Po obserwacji, która trwała przynajmniej 60 miesięcy, mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła powyżej 60,0 miesięcy (mediana nieosiągnięta) w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem i 36,9 miesiąca w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z 19,9 miesiąca w grupie leczonej ipilimumabem (współczynnik ryzyka zgonu niwolumab z ipilimumabem vs. Ipilimumab: 0,52; współczynnik ryzyka zgonu niwolumab vs. Ipilimumab: 0,63). Udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 52% w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem i 44% w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z 26% w grupie leczonej ipilimumabem. Nie stwierdzono utrzymującego się pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem w czasie i po leczeniu niwolumabem z ipilimumabem lub wyłącznie niwolumabem. Nie stwierdzono późnych toksyczności.

**Wnioski.** Wśród chorych na zaawansowanego czerniaka stwierdzono utrzymujące się po 5 latach długotrwałe całkowite przeżycia u większego odsetka chorych otrzymujących niwolumab z ipilimumabem lub wyłącznie niwolumabem w porównaniu z leczonymi wyłącznie ipilimumabem. Nie stwierdzono także widocznego pogorszenia jakości życia u chorych, którzy stosowali schematy zawierające niwolumab.

## Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma

Zhang Y, Chen L, Hu G-Q i wsp.

*N Engl J Med.* 2019; 381: 1124–1135

Jednoczesna radiochemioterapia z użyciem pochodnej platyny stanowi standard leczenia miejscowo-regionalnie zaawansowanego raka nosowej części gardła. Dołączenie indukcyjnej chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny wykazało w badaniach III fazy obiecującą skuteczność.

**Metody.** W wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy z grupą kontrolną porównano indukcyjną chemioterapię gemcytabiną i cisplatyną w połączeniu z jednoczesną radiochemioterapią z wyłączną jednoczesną radiochemioterapią. Chorych na miejscowo-regionalnie zaawansowanego raka nosogardła przydzielono losowo w stosunku 1:1 do 4 cykli chemioterapii (gemcytabina w dawce 1 g/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8.

w połączeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. – podawane co 3 tygodnie) poprzedzających radiochemioterapię (radioterapia z modulacją intensywności wiązki w połączeniu z 3 cyklami jednoczesnego stosowania cisplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> podawanymi co 3 tygodnie) lub do wyłącznej radiochemioterapii. Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od nawrotu (czas wolny od nawrotu odległego, miejscowo-regionalnego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w grupie zgodnej z intencją leczenia. Dodatkowym punktem końcowym oceny był czas całkowitego przeżycia, zgodność z zaplanowanym leczeniem i bezpieczeństwo terapii.

**Wyniki.** Do badania włączono 480 chorych (242 chorych przydzielono do indukcyjnej chemioterapii, a 238 do leczenia standardowego). Po medianie czasu obserwacji 42,7 miesiąca udział 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 85,3% wśród poddanych indukcyjnej chemioterapii i 76,5% w grupie standardowej (stratyfikowany współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu: 0,51; 95% przedział ufności [CI]: 0,34–0,77; p = 0,001). Udział 3-letnich całkowitych przeżyć wyniósł odpowiednio 94,6% i 90,3% (stratyfikowany współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu: 0,43; 95% CI: 0,24–0,77). Pełne 3 cykle indukcyjnej chemioterapii otrzymało 96,7% chorych. Udział ostrych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 75,7% wśród poddanych indukcyjnej chemioterapii i 55,7% w grupie standardowej. U chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii zaobserwowano częstsze występowanie neutropenii, małopłytkowości, niedokrwistości, nudności i wymiotów. Udział działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 9,2% wśród poddanych indukcyjnej chemioterapii i 11,4% w grupie standardowej.

**Wnioski.** Indukcyjna chemioterapia dołączona do radiochemioterapii w porównaniu z wyłączną radiochemioterapią znacznie wydłużyła czas wolny od nawrotu choroby i czas całkowitego przeżycia chorych na miejscowo-regionalnie zaawansowanego raka nosogardła.

### **Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial**

Poeschel V, Held G, Ziepert M i wsp.

*Lancet* 2019; 394: 2271–2281

Sześć cykli R-CHOP (rytuksymab z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem) stanowi standard leczenia agresywnego B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego. W badaniu FLYER oceniono, czy 4 cykle CHOP z 6 podaniami rytuksymabu nie są gorsze od 6 cykli R-CHOP u chorych na B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego o dobrym rokowaniu.

**Metody.** Do dwuramiennego otwartego międzynarodowego prospektywnego badania III fazy typu *non-inferiority* prowadzonego w 138 ośrodkach klinicznych w Danii, Izraelu, we

Włoszech, w Norwegii i w Niemczech włączono pacjentów w wieku 18–60 lat, w I–II stopniu zaawansowania choroby, z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, w stanie sprawności 0–1 wg ECOG, bez cechy *bulky* (największy wymiar guza <7,5 cm). Po stratyfikacji względem ośrodka, stopnia zaawansowania (I vs. II) i zajęcia narządów pozawęzłowych (nie vs. tak) chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do 6 cykli R-CHOP lub 4 cykli R-CHOP z 2 dawkami rytuksymabu. Cykl CHOP zawierał cyklofosfamid (750 mg/m<sup>2</sup>), doksorubicynę (50 mg/m<sup>2</sup>) i winkrystynę (1,4 mg/m<sup>2</sup>, z maksymalną całkowitą dawką 2 mg) podawane dożylnie w 1. dniu cyklu oraz doustny prednizon lub prednizolon do decyzji badacza (100 mg) podawany w dniach 1.–5. cyklu. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>. Cykle leczenia powtarzano co 21 dni. Nie planowano radioterapii, z wyjątkiem leczenia chłoniaka jądra. Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od progresji po 3 latach. Główną analizę przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia. Bezpieczeństwo oceniano w grupie chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia. Margines *non-inferiority* określono na –5,5%.

**Wyniki.** Od 2 grudnia 2005 do 7 października 2016 roku do badania włączono 592 chorych, w tym 295 przydzielono losowo do 6 cykli R-CHOP i 297 do 4 cykli R-CHOP z 2 dawkami rytuksymabu. Czterech chorych z grupy przydzielonej do 4 cykli chemioterapii wycofało zgodę przed rozpoczęciem leczenia, więc do analizy zgodnej z intencją leczenia włączono 588 chorych. Po medianie czasu obserwacji 66 miesięcy (IQR 42–100) udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji w grupie, która otrzymała 4 cykle R-CHOP z 2 cyklami rytuksymabu wyniósł 96% (95% CI: 94–99) i był o 3% wyższy (dolna granica jednostronnego 95% CI dla różnicy wyniosła 0%) niż dla 6 cykli R-CHOP, potwierdzając *non-inferiority* 4 cykli chemioterapii. Stwierdzono 294 hematologiczne i 1036 niehematologicznych działań niepożądanych w grupie poddanej 4 cyklom chemioterapii w porównaniu z 426 hematologicznymi i 1280 niehematologicznymi w grupie 6 cykli. Dwóch chorych z grupy poddanej 6 cyklom chemioterapii zmarło podczas leczenia.

**Wnioski.** U młodych chorych na agresywnego B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego o dobrym rokowaniu 4 cykle R-CHOP nie są gorsze niż 6 cykli R-CHOP i cechują się znacznie mniejszą toksycznością. W tej grupie chorych można bezpiecznie zmniejszyć intensywność chemioterapii bez pogorszenia skuteczności leczenia.

**Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial**

Clamp AR, James EC, McNeish IA i wsp.

*Lancet* 2019; 394: 2084–2095

Chemioterapia zawierająca karboplatinę z paklitakselem, podawane co 3 tygodnie, stanowi standard leczenia 1. linii raka jajnika. W japońskim badaniu JGOG3016 wykazano znaczne wydłużenie czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia po zastosowaniu chemioterapii o większej intensywności dawki (*dose-dense*), z paklitakselem podawanym co tydzień i karboplatiną podawaną co 3 tygodnie. W grupie chorych na raka jajnika, głównie z Europy, porównano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów o większej intensywności dawki podawanych co tydzień ze standardową chemioterapią stosowaną co 3 tygodnie.

**Metody.** W badaniu III fazy chore na nowo rozpoznanego raka jajnika w stopniu zaawansowania IC–IV wg FIGO przydzielono losowo do grupy 1. (karboplatyna w dawce AUC 5 lub AUC 6 i paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> podawane co 3 tygodnie), grupy 2. (karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 co 3 tygodnie i 80 mg/m<sup>2</sup> paklitakselu co tydzień) lub do grupy 3. (karboplatyna AUC2 i 80 mg/m<sup>2</sup> paklitakselu co tydzień). Chore włączono do badania po zabiegu chirurgicznym lub przed indukcyjną chemioterapią z planowanym opóźnionym zabiegiem. Główne punkty końcowe oceny to czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia. Analizy przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia z mocą współczynnika ryzyka 0,75 w ocenie czasu do progresji. Porównywano grupę kontrolną (grupa 1.) z każdą z badanych grup (grupa 2. i 3.).

**Wyniki.** Od 6 czerwca 2011 do 28 listopada 2014 roku 1566 chorych przydzielono losowo do leczenia. Spośród nich 72% (365) ukończyło 6 określonych przez protokół cykli leczenia w grupie 1., 60% (305) w grupie 2. i 63% (322) w grupie 3. Natomiast 6 cykli zawierających pochodną platyny ukończyło odpowiednio 90% (454), 89% (454) i 85% (437) chorych. Intensyfikację dawki paklitakselu osiągnięto przez leczenie cotygodniowe (mediana całkowitej dawki paklitakselu: 1010 mg/m<sup>2</sup> w grupie 1.; 1233 mg/m<sup>2</sup> w grupie 2.; 1274 mg/m<sup>2</sup> w grupie 3.). Do lutego 2017 roku u 1018 chorych (65%) doszło do progresji choroby. Nie stwierdzono znaczącego wydłużenia czasu wolnego od progresji w żadnym ze schematów podawanych cotygodniowo (średni czas przeżycia 24,4 miesiąca [97,5% CI: 23,0–26,0] w grupie 1., 24,9 miesiąca [CI: 24,0–25,9] w grupie 2., 25,3 miesiąca [CI: 23,9–26,9] w grupie 3.). Mediana czasu wolnego od progresji: 17,7 miesiąca [IQR 10,6 – nieosiągnięty] w grupie 1., 20,8 miesiąca [11,9–59,0] w grupie 2., 21,0 miesięcy [12,0–54,0] w grupie 3.. *Log-rank* p = 0,35 dla grupy 2. vs. grupa 1.; p = 0,51 dla grupy 3. vs. 1.). Chociaż udział działań

niepożądanych 3. lub 4. stopnia był wyższy u otrzymujących chemioterapię co tydzień, zazwyczaj nie powodowały one powikłań. Częstość gorączek neutropenicznych i neuropatii czuciowych była podobna w obu grupach.

**Wnioski.** Cotygodniowa chemioterapia o zwiększonej intensywności dawki może być podawana w 1. linii leczenia raka jajnika w grupie chorych pochodzących głównie z Europy. Jednak nie wydłuża znacząco czasu wolnego od progresji w porównaniu ze standardową chemioterapią podawaną co 3 tygodnie.

**Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study**

Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV i wsp.

*Lancet* 2019; 394: 2096–2107

Isatuksymab jest monoklonalnym przeciwciałem, które wiąże swoisty epitop ludzkiego receptora CD38 i – poprzez różne mechanizmy działania – ma aktywność przeciwnowotworową. W poprzednim badaniu fazy Ib około 65% chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego uzyskało całkowitą odpowiedź po zastosowaniu połączenia isatuksymabu z pomalidomidem i niskimi dawkami deksametazonu. Celem niniejszego badania była ocena korzyści w czasie wolnym od progresji po zastosowaniu isatuksymabu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem z deksametazonem u chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego.

**Metody.** W 102 szpitalach w 24 krajach w Europie, Ameryce Północnej i w regionach Azji i Pacyfiku przeprowadzono wieloośrodkowe otwarte badania III fazy. Badano dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego po przynajmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia, które zawierały lenalidomid i inhibitor proteasomu. Chorych wyłączano, jeśli byli oporni na wcześniejsze leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38. Chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia isatuksymabem w dawce 10 mg/kg w połączeniu z pomalidomidem w dawce 4 mg i deksametazonem w dawce 40 mg (20 mg dla chorych ≥75 lat) lub wyłącznie pomalidomidem z deksametazonem w takich samych dawkach. Randomizację stratyfikowano zależnie od linii wcześniejszego leczenia (2–3 vs. >3) i wieku (<75 lat vs. ≥75 lat). Grupa leczona isatuksymabem z pomalidomidem i deksametazonem otrzymywała isatuksymab dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w pierwszym 28-dniowym cyklu, a następnie w dniach 1. i 15. kolejnych cykli. Obie grupy otrzymywały doustnie pomalidomid w dniach od 1. do 21. każdego cyklu oraz doustnie lub dożylnie deksametazon w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Leczenie

kontynuowano do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjenta. Obniżenie dawki z powodu działań niepożądanych było dozwolone dla pomalidomidu i deksametazonu, ale nie dla isatuksymabu. Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od progresji, określony przez niezależną komisję i oceniany w grupie zgodnej z intencją leczenia. Bezpieczeństwo było oceniane u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

**Wyniki.** Od 10 stycznia 2017 do 2 lutego 2018 roku 307 chorych przydzielono losowo do leczenia: 154 do isatuksymabu z pomalidomidem i deksametazonem oraz 153 do pomalidomidu z deksametazonem. Po medianie czasu obserwacji 11,6 miesiąca (przedział międzykwartylowy – *interquartile range of all valid measurements* – IQR: 10,1–13,9), mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 11,5 miesiąca (95% CI: 8,9–13,9) wśród leczonych isatuksymabem z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z 6,5 miesiąca (4,5–8,3) wśród leczonych pomalidomidem z deksametazonem; współczynnik ryzyka: 0,596, 95% CI: 0,44–0,81;  $p = 0,001$  (stratyfikowany test *log-rank*). Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (jakiegokolwiek stopnia; isatuksymab-pomalidomid-deksametazon vs. pomalidomid-deksametazon) to: te związane z wlewem (56 [38%] vs. 0), zakażenia górnego odcinka układu oddechowego (43 [28%] vs. 26 [17%]) i biegunka (39 [26%] vs. 29 [20%]). Działania niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 12 chorych (8%) wśród leczonych isatuksymabem z pomalidomidem i deksametazonem oraz u 14 (9%) w grupie leczzonej pomalidomidem z deksametazonem. Zgon w wyniku działań niepożądanych związanych z leczeniem wystąpił u jednego chorego (<1%) wśród leczonych isatuksymabem z pomalidomidem i deksametazonem (posocznica) oraz u dwóch (1%) wśród leczonych pomalidomidem z deksametazonem (zapalenie płuc i zakażenie układu moczowego).

**Wnioski.** U chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego dołączenie isatuksymabu do pomalidomidu z deksametazonem znacząco wydłuża czas wolny od progresji. Isatuksymab jest ważną nową opcją leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, szczególnie u chorych, którzy stali się oporni na leczenie lenalidomidem i inhibitorem proteasomu.

### **Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study**

Burtneß B, Harrington KJ, Greil R i wsp.

Lancet 2019; 394: 1915–1928

Pembrolizumab jest aktywny w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi (HNSCC), a ekspresja liganda

dla 1. receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1) jest związana ze zwiększoną odpowiedzią.

**Metody.** W 200 ośrodkach w 37 krajach przeprowadzono badanie III fazy KEYNOTE-048. Badano chorych nieleczonych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub rozsiałym HNSCC. Chorych stratyfikowano wg ekspresji PD-L1, stanu p16, stanu sprawności i przydzielono losowo (1:1:1) do leczenia wyłącznie pembrolizumabem, pembrolizumabem w połączeniu z pochodną platyny i 5-fluorouracylem (pembrolizumab z chemioterapią) lub cetuksymabem w połączeniu z pochodną platyny i 5-fluorouracylem (cetuksymab z chemioterapią). Badacze i chorzy znali przydział do leczenia. Badacze, chorzy i przedstawiciele sponsora nie znali stanu ekspresji PD-L1 (*combined positive score* – CPS); obecność ekspresji PD-L1 nie była warunkiem włączenia do badania. Główne punkty końcowe oceny to czas całkowitego przeżycia (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) oraz czas wolny od progresji (czas od randomizacji do radiologicznie potwierdzonej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w grupie zgodnej z intencją leczenia (wśród wszystkich chorych przedzielonych losowo do leczenia). Postawiono 14 głównych hipotez: przewaga wyłącznego pembrolizumabu i pembrolizumabu z chemioterapią nad cetuksymabem z chemioterapią w czasie całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji w grupie PD-L1 CPS  $\geq 20$ , CPS  $\geq 1$  i w całej grupie oraz *non-inferiority* (margines *non-inferiority* 1, 2) wyłącznego pembrolizumabu i pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z cetuksymabem z chemioterapią w czasie całkowitego przeżycia w całej grupie. Ostateczne ustalenia dla każdej hipotezy uzyskiwano, gdy testowanie statystyczne było ukończone dla danej hipotezy, co wystąpiło w drugiej analizie przeprowadzonej w trakcie badania dla 11 hipotez i w ostatecznej analizie dla 3 hipotez. Bezpieczeństwo oceniano w leczzonej grupie (wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leku).

**Wyniki.** Od 20 kwietnia 2015 do 17 stycznia 2017 roku 882 chorych przydzielono do leczenia wyłącznie pembrolizumabem ( $n = 301$ ), pembrolizumabem z chemioterapią ( $n = 281$ ) lub cetuksymabem z chemioterapią ( $n = 300$ ), wśród których u 754 (85%) stwierdzono CPS  $\geq 1$  i u 381 (43%) – CPS  $\geq 20$ . W drugiej analizie w trakcie badania wyłączny pembrolizumab wydłużał czas całkowitego przeżycia w porównaniu do cetuksymabu z chemioterapią w grupie z CPS  $\geq 20$  (mediana 14,9 miesiąca vs. 10,7 miesiąca, współczynnik ryzyka [HR]: 0,61 [95% CI: 0,45–0,83];  $p = 0,0007$ ) i w grupie CPS  $\geq 1$  (12,3 vs. 10,3; 0,78 [CI: 0,64–0,96],  $p = 0,0086$ ) oraz był nie gorszy w całej grupie (11,6 vs. 10,7; 0,85 [0,71–1,03]). Pembrolizumab z chemioterapią wydłużał czas całkowitego przeżycia w porównaniu do cetuksymabu z chemioterapią w całej grupie (13,0 vs. 10,7 miesięcy HR: 0,77 [95% CI: 0,63–0,93];  $p = 0,0034$ ) w drugiej analizie w trakcie badania oraz w grupie CPS  $\geq 20$  (14,7 vs. 11,0; 0,60 [0,45–0,82],  $p = 0,0004$ ) i w grupie z CPS  $\geq 13,6$  vs. 10,4; 0,65 [0,53–0,80];  $p < 0,0001$ ) w ostatecznej

analizie. Ani pembrolizumab stosowany jako jedyny lek, ani pembrolizumab z chemioterapią nie wydłużały czasu wolnego od progresji w drugiej analizie przeprowadzonej w trakcie badania. W ostatecznej analizie działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia z wszystkich przyczyn wystąpiły u 164 spośród 330 (55%) chorych leczonych wyłącznie pembrolizumabem, u 235 spośród 276 (85%) otrzymujących pembrolizumab z chemioterapią i u 239 spośród 287 (83%) otrzymujących cetuksymab z chemioterapią. Działania niepożądane doprowadziły do zgonu u 25 chorych (8%) wśród leczonych wyłącznie pembrolizumabem, 32 (12%) wśród otrzymujących pembrolizumab z chemioterapią i u 28 (10%) wśród otrzymujących cetuksymab z chemioterapią.

**Wnioski.** Na podstawie obserwowanej skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumab w połączeniu z pochodną platyny i 5-fluorouracylem jest odpowiedni w 1. linii leczenia nawrotowego lub rozsianego HNSCC, a wyłączny pembrolizumab jest odpowiedni w 1. linii leczenia chorych na nawrotowe lub rozsiane HNSCC z ekspresją PD-L1.

### Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer

*Lancet* 2019; 394: 1159–1168

Opublikowane dane dotyczące ryzyka raka piersi związane z różnymi rodzajami hormonalnej terapii zastępczej (*menopausal hormone therapy* – MHT) są niespójne i dostarczają ograniczonych informacji na temat długotrwałych wyników. Połączono dowody epidemiologiczne opublikowane i nieopublikowane, dotyczące tych zależności oraz zebrano dane z badań z losowych doborem chorych.

**Metody.** Do analiz wykorzystano dane poszczególnych uczestniczek ze wszystkich spełniających kryteria badań prospektywnych, w których były dostępne informacje dotyczące rodzaju i czasu stosowania MHT. Główne analizy dotyczyły kobiet z pełnymi informacjami odnośnie tego leczenia. Od 1 stycznia 1992 do 1 stycznia 2018 roku metodycznie przeszukano wiele formalnych i nieformalnych źródeł. Za osoby nadal stosujące MHT uważano kobiety, które włączono do badania do 5 lat (średnia 1,4 roku) po ostatnim podanym użyciu MHT. W analizie logistycznej regresji obliczono współczynniki ryzyka (RRs) celem porównania grup kobiet stosujących poszczególne rodzaje MHT z kobietami, które nigdy nie stosowały takiego leczenia.

**Wyniki.** Podczas prospektywnej obserwacji okazało się, że u 108 647 kobiet po menopauzie w okresie obserwacji rozwinął się rak piersi; średnia wieku w chwili ustalenia tego rozpoznania wynosiła 65 lat (SD 7); a spośród nich 55 575 (51%) stosowało MHT. Wśród kobiet z pełnymi informacjami dotyczącymi MHT średni czas jej stosowania wyniósł 10 lat (SD 6) wśród nadal ją stosujących i 7 lat (SD 6) wśród stosujących ją w przeszłości, średnia wieku wystąpienia menopauzy i rozpoczęcia MHT wyniosła 50 lat (odpowiednio SD 5 i SD 6). Każdy rodzaj MHT, oprócz estrogenów dopochwowych, wiązał się ze zwiększonym ryzykiem raka piersi, które równomiernie wzrastało wraz z długością okresu stosowania terapii. Ryzyko było większe dla preparatów zawierających estrogeny i progestageny niż dla preparatów zawierających wyłącznie estrogeny. Wśród kobiet nadal stosujących MHT dodatkowe ryzyko występowało nawet w ciągu pierwszych 4 lat (estrogeny z progestagenami: RR 1,60; 95% CI: 1,52–1,69; tylko estrogeny: RR 1,17; 1;10–1,26) i było dwa razy większe w latach 5–14 (estrogeny z progestagenami: RR 2,08; 2,02–2,15; tylko estrogeny: RR 1,33; 1,28–1,37). W grupie leczonej estrogenami z progestagenami ryzyko latach 5.–14. było większe u kobiet stosujących lek codziennie w porównaniu do rzadszych dawek progestagenu (RR 2,30; 2,21–2,40 vs. 1,93; 1,84–2,01; heterogeniczność  $p < 0,0001$ ). Wśród kobiet nadal stosujących MHT podczas lat 5.–14. RRs były znacznie wyższe dla raków z obecnością receptorów estrogenowych w porównaniu z rakami estrogenowo-ujemnymi i podobne wśród kobiet rozpoczynających MHT w wieku 40–44, 45–49, 50–54 i 55–59 lat, a były niższe wśród rozpoczynających to leczenie po 60. roku życia lub otyłych (z mniejszym ryzykiem ze stosowania MHT zawierającej wyłącznie estrogeny u kobiet otyłych). Po przerwaniu MHT nieco zwiększone ryzyko utrzymywało się przez ponad 10 lat – jego wielkość zależała od długości okresu wcześniejszego stosowania MHT, z niewielkim zwiększeniem ryzyka po stosowaniu MHT krócej niż rok.

**Wnioski.** Stosowanie MHT przez 5 lat przez kobiety w 50. roku życia o średniej masie ciała w krajach rozwiniętych może zwiększać zachorowalność na inwazyjnego raka piersi w wieku 50–69 lat: o około 1 na każde 50 kobiet stosujących preparaty zawierające estrogeny z codziennie stosowanymi progestagenami; o 1 na każde 70 kobiet stosujących estrogeny z przerywanymi progestagenami i o 1 na każde 200 kobiet stosujących wyłącznie estrogeny. Wzrost zachorowalności na raka piersi związany ze stosowaniem MHT przez 10 lat może być dwukrotnie wyższy.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Anna Wrona

Krzysztof Konopa